



⑳ Aktenzeichen: 101 24 951.9-41
㉔ Anmeldetag: 21. 5. 2001
㉕ Offenlegungstag: –
㉖ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 5. 12. 2002

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉗ Patentinhaber:
PlasmaSelect AG, 17166 Teterow, DE

㉘ Vertreter:
Schnick und Kollegen, 18057 Rostock

㉙ Erfinder:
Schimmelpfennig, Winfried, Dr.-Ing., 18292
Krakow, DE; Lantow, Holger, Dipl.-Ing., 18055
Rostock, DE

㉚ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	34 39 661 A1
FR	23 68 963
US	42 67 040
US	36 20 215
EP	08 67 195 A1

㉛ Verfahren und Vorrichtung zum Bilanzieren von Flüssigkeiten

㉜ Es wird ein Verfahren zur Mengenbilanzierung zweier Flüssigkeiten vorgestellt und darauf basierend ein Disposable zur bilanzierten Förderung von Filtrat und Substitut für eine medizinische Behandlungsvorrichtung, bestehend aus zwei Volumenfördereinheiten (Rollenspumpen), die durch geeignete Steuerelemente zeitlich symmetrisch wechselweise mit den zu bilanzierenden Medien durchströmt werden. Durch die zyklische volumetrische Symmetrie heben sich in der Summe alle Flusssdifferenzen in beiden Kanälen komplett auf, beide Fördermengen werden gleich.
Zur Unterdrückung systematischer Fehler werden die Drücke in den Zu- und Abläufen der Volumenfördereinheiten hierbei konstant gehalten. Durch ein spezielles Umschaltregime (Spiegelverfahren) werden zeitliche Parameteränderungen der Pumpleistungen ebenfalls als Bilanzfehler eliminiert.

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Bilanzieren von Flüssigkeiten und eine darauf aufbauende Vorrichtung für eine medizinische Behandlung.

[0002] Bei vielen extrakorporalen Blutbehandlungs- oder Austauschverfahren (z. B. Hämofiltration, Plasmaaustausch, ...) wird einem Patienten während der Behandlung kontinuierlich Flüssigkeit aus seinem Blut abfiltriert und durch eine Substituatlösung ersetzt. Hierbei tritt das Problem auf, dem Patienten genau so viel Substituat zuzuführen, wie ihm gleichzeitig durch das Filter hindurch entzogen wird. Bei der Hämodialyse wird Blut in einem Dialysator an einer Membran vorbeigeleitet, die eine Diffusion von niedermolekularen Giftstoffen in eine auf der anderen Membranseite entlangfließende wässrige Salzlösung (Dialysat) ermöglicht.

[0003] Da bei diesen Filterverfahren die Membranen für Wasser durchlässig sind, besteht die Gefahr, dass der Patient durch osmotische oder andere transmembrane Druckdifferenzen während der Therapie allmählich be- oder entwässert wird. Daher ist in allen modernen Geräten zur Blutbehandlung eine Bilanzierung des Dialysat- bzw. Filtrat/Substituat-Kreislaufs vorhanden. Die ausreichende Genauigkeit dieser Volumenbilanz über die gesamte Therapiezeit ist eine Grundvoraussetzung für die Sicherheit des Patienten.

[0004] Wegen der z. T. großen Austauschmengen bzw. Dialysatmengen (mehr als 100 Liter Dialysat pro Behandlung sind üblich) besteht bei den genannten Verfahren die Notwendigkeit der exakten Bilanzierung von entzogener Flüssigkeit zur zugeführten (übliche tolerierte Abweichung bis max. 0,3 Liter) über die gesamte Behandlungszeit. Zum Stand der Technik gehören gravimetrische und volumetrische Bilanziersysteme.

[0005] Bei gravimetrischen Verfahren werden Waagen zur Erfassung von Gesamtvolumina (Filtrat + Substituat = const., Bilanzwaage, z. B. BRAUN Diapact CRRT) oder als getrennte Filtrat- und Substituatwaagen angewandt (Hospal Prisma, Gambro AK100, Sartorius Haemoprocessor). Diese Lösungen sind aufwendig, setzen eine zumindest portionsweise wägbare Bereitstellung von Substituatlösung voraus, sind stör anfällig und zyklisch kalibrierpflichtig.

[0006] Bei volumetrischen Bilanzierprinzipien kann man zwischen fest im Gerät installierten Bilanzkammern, die zwischen verschiedenen Behandlungen aufwendig gereinigt und desinfiziert werden müssen (Fresenius US 04267040, EP 00867195 A1), und solchen im single-use-Disposable unterscheiden. Letztere arbeiten direkt als Bestandteil des Patienten-Schlauchsystems in nur einer Behandlung und werden danach zusammen mit dem gesamten Set entsorgt. Die Vorbereitungszeit der Bilanzierungsvorrichtung zum nächsten Patienten und die Infektions- und Keimverschleppungsgefahr entfallen hier.

[0007] Übliche bilanzierende Disposables arbeiten mit kalibrierten volumenstarken Kammern im Schlauchset, die zyklisch über Umschaltventile gefüllt und geleert werden und deren Volumenkonstanz und Genauigkeit im Umschaltmoment den Bilanzfehler bestimmt (z. B. LKB, Pat. US 3620215). Eine neuere Lösung beschreibt eine dreilagige Folienbilanzkammer, die über ein von außen statt konstantgehaltenes Kammergesamtvolumen eine zyklische Bilanzierung der beiden flexibel aneinanderliegenden Innenkammern ermöglicht (Fresenius, Folienkammer US 5836908).

[0008] Diese Kammer ermöglicht nur eine zyklische Bilanzierung (Füllen/Leeren/Füllen/Leeren), die Serienfertigung ist durch ihre Dreilagigkeit aufwendig und ihr Füllvolumen ist relativ zum gesamten extrakorporalen Füllvolu-

men des Schlauchsets hoch, um die notwendige Anzahl der Umschaltzyklen gering zu halten, da sich der Gesamtbilanzfehler aus der Summe der Einzelfehler jedes einzelnen Umschaltzyklus (Ventilspiel, eingeschlossene Luftblasen ...) ergibt.

[0009] Ein weiteres Bilanzierprinzip wird in Pat. FR 2368963 (Fig. 2) und identisch in Pat. DE 34 39 961 (Fig. 2) beschrieben, welches mit zwei Pumpen arbeitet, die am Eingangs- und Ausgangsanschluss eines Dialysators synchron fördern und die zyklisch von Ventilgruppen mit je vier Ventilen gegeneinander vertauscht werden. Dadurch sollen sich ihre Förderfehler in der Summe über den Therapiezeitraum aufheben. Grundvoraussetzung dieses Prinzips ist jedoch die absolute Förderkonstanz der eingesetzten Pumpen, die in DE 34 39 661 mit besser 1% gefordert wird, also die Unabhängigkeit von den verschiedenen und wechselnden Umgebungsbedingungen der beiden Pumpenpositionen im Dialysatfluss. Daher wird im Patenttext eine zumindest werkseitige Kalibrierung der Präzisionspumpen empfohlen. Schlauchpumpen schließen sich wegen ihrer geringeren Förderkonstanz damit ohnehin aus, ein Disposable hat nach diesem Prinzip nicht die geforderte kalibrierte Genauigkeit. Der ebenfalls empfohlene Einsatz von zwei induktiven Durchflusssensoren zur Verbesserung der Förderkonstanz ist in einem Disposable ebenfalls als Wegwerfartikel zu teuer und ansonsten wegen ihrer bei jeder Therapie immer wieder notwendigen Desinfektion und Sterilität undiskutabel aufwendig.

[0010] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Bilanzierdisposable zur kontinuierlich arbeitenden Bilanzierung zweier Flüssigkeiten für eine medizinische Behandlungsvorrichtung zu schaffen, welches ohne volumenstarre Kamern auskommt, sich einfach handhaben und kostengünstig als Einmalartikel herstellen lässt und bei der die üblicherweise geforderte Bilanziergenauigkeit ohne Kalibrierungen erreicht wird.

[0011] Diese Aufgabe wird mit Hilfe eines Verfahrens mit den Merkmalen des Anspruches 1 und einer Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruches 4 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der jeweiligen Unteransprüche.

[0012] Werden die beiden zu bilanzierenden Flüssigkeitsströme parallel durch zwei separate synchron laufende Pumpen angetrieben, so entsteht eine wachsende Volumenfehlbilanz, die sich aus der unvermeidlichen Differenz der Förderaten und der verstrichenen Zeit ergibt. Werden nun die beiden Pumpen gegeneinander vertauscht, so entsteht bei konstant gehaltenen Pumpbedingungen der gleiche Bilanzfehler mit umgekehrtem Vorzeichen.

[0013] In der Summe beider Zyklen kompensiert er sich also genau zu Null,

$$(A-B) + (B-A) = 0,$$

diese Gleichung gilt selbst für sehr verschiedene konstantgehaltene Flussraten A und B, die Pumpen müssen also nicht kalibriert sein.

[0014] Wenn die Flussdifferenz in beiden Zyklen jedoch nicht gleich ist, weil irgendein Einflussparameter zeitlich driftet, sei es eine Alterung einer Pumpe oder eine Temperaturdrift eines regelnden Sensors einer Pumpe, so entsteht die Driftdifferenz als Fehlbilanz in der Gesamtsumme. Dies kann man jedoch ebenfalls kompensieren, indem man an den oben beschriebenen Doppelzyklus einen zweiten anschließt, der zeitlich genau entgegengesetzt abläuft. Bei konstanter Drift entsteht so die Fehlbilanz nun mit entgegengesetztem Vorzeichen und kompensiert so die Drift des ersten Doppelzyklus.

[0015] Also Pumpe 1 läuft im ersten Zyklus erst im Kanal A, dann im Kanal B, im nächsten Zyklus erst im Kanal B, dann im Kanal A..

[0016] Es lässt sich nachweisen, dass hier eine Systematik wirkt:

1. Wenn man zwei Pumpen zyklisch austauscht, also spiegelt, so heben sich konstante Flussdifferenzen auf, $(A-B) + (B-A) = 0$. Flussratendriften wirken hierbei jedoch noch als Bilanzfehler.
2. Wenn man diesen Zyklus danach in entgegengesetzter zeitlicher Reihenfolge ausführt, also spiegelt $(A-B) + (B-A) + (B-A) + (A-B)$, so heben sich in der Summe auch die linearen Anteile der Driften gegeneinander auf.
3. Durch weitere Spiegelungen $(A-B) + (B-A) + (B-A) + (A-B) + (B-A) + (A-B) + (A-B) + (B-A) \dots$ wird praktisch jeder zeitlich höherpotente Driftanteil der Pumpenflussraten allmählich zu Null kompensiert.

[0017] Der Genauigkeitsunterschied lässt sich anhand einer zeitlich linear steigenden oder fallenden Drift $x(t)$ der Pumpflussraten gut veranschaulichen (Flussrate von A ist beispielsweise linear um $1 \times$ pro Zyklus ansteigend). Hätte man beispielsweise in diesem Fall einfach immer nur zyklisch die Kanäle gewechselt:

$$(A-B) + (B-A) + (A-B) + (B-A)$$

so wäre schon durch diese lineare Drift in der Summe ein Bilanzfehler von $-2x$ entstanden:

$$1x - 2x + 3x - 4x = -2x.$$

[0018] Durch die Spiegelung

$$(A-B) + (B-A) + (B-A) + (A-B)$$

wird die Drift zeitlich stattdessen nun komplett kompensiert:

$$1x - 2x - 3x + 4x = 0!$$

[0019] Das erfindungsgemäße Bilanzierdisposable kann vorteilhaft als medizinisches Schlauchsystem entsprechend DE 198 56 744 ausgeführt werden und ermöglicht den Einsatz von in der Medizintechnik üblichen Rollenpumpen für die Volumenförderung in beiden bilanzierten Förderkanälen. Die Zuführung und die Umschaltung der Medien erfolgt vorzugsweise ebenfalls über Rollenpumpen, die eine definierte Regelung der Drücke auf den zu- und abfördernden Anschlüssen der beiden erstgenannten flussbestimmenden Pumpen ermöglicht. Diese Regelung ist notwendig, wenn die Eingangs- und Ausgangsdrücke der Bilanziereinheit nicht ohnehin prozessbedingt über eine komplette Bilanzierungsphase konstant und gleich sind.

[0020] Vorteilhaft kommt hier eine Schlauchfolienkassette nach Pat. DE 198 56 744 zum Einsatz, welche die Kombination von nebeneinander angeordneten Rollenpumpen in einer geprägten Schlauchkassette beinhaltet.

[0021] Bei dem erfindungsgemäßen Bilanzierdisposable wird die volumetrische Bilanz durch wechselweise Umschaltung zweier Pumpenstrecken in einem zeitlich symmetrischen Raster erreicht. Dadurch werden in der Gesamtbilanz über einen entsprechend größeren Zeitraum Förderabweichungen in beiden Pumpenstrecken kompensiert.

[0022] Mittels geeigneter Umschaltstrategien (Spiegelverfahren) ist es so möglich, eine zeitliche Veränderung der

Förderleistungen der beiden Pumpenstrecken komplett zu kompensieren.

[0023] Die Sicherung konstanter Eingangs- und Ausgangsdruckbedingungen der im Kanal flussbestimmenden zentralen Bilanzierpumpen kann wie folgt gesichert werden. Einerseits regelt die am jeweiligen Eingang aktive Eingangspumpe den Druck zur gerade flussbestimmenden Pumpe dieses Kanals auf einen konstanten Wert, indem jeweils ein Drucksensor, der zwischen den beiden Pumpen angeordnet ist, die Flussrate der gerade aktiven Eingangspumpe so steuert, dass die Eingangsdruckbedingungen der im Kanal flussbestimmenden Pumpe in beiden Zyklen im Mittel konstant bleiben. Andererseits werden auch die im Zyklus gerade aktiven ausgangsseitigen Pumpen durch vorgeschaltete Drucksensoren an ihren Eingängen so in der Flussrate gesteuert, dass auch die Ausgangsdruckbedingungen der flussbestimmenden zentralen Pumpen in beiden Zyklen im Mittel konstant gehalten werden.

[0024] Schließlich kann durch eine gezielte Ansteuerung der Eingangspumpe des einen Kanals und der Ausgangspumpe des anderen Kanals durch eine zentrale Pumpe hindurch eine Überkreuzförderung erreicht werden, die in allen Stoffaustauschanwendungen einer direkten Bypassfunktion entspricht, da sie dem Prozess ebenfalls genau die Menge Flüssigkeit zurückgibt, die auch entnommen wurde, jedoch ohne sie dabei auszutauschen.

[0025] Das erfindungsgemäße Disposable ermöglicht durch seine sehr kompakte Ausführung ohne zusätzliche volumetrische Kammern eine sehr geringe extrakorporale Flüssigkeitsfüllmenge. Als vorteilhaft erweist sich auch die sehr flache Bauweise, die es erlaubt, das flexible Schlauchsystem als sterile Einheit in einer flachen Kunststoffumhüllung zu verpacken, die gegen Stoß unempfindlich ist und sich leicht stapeln und transportieren lässt, da sie keine starren Kammern enthält.

[0026] Vorzugsweise besteht die Komponente des Bilanzierdisposables aus zwei Folien, die unter Ausprägung der Pumpkanäle und der notwendigen Verbindungsleitungen miteinander verschweißt sind. Diese Folien beinhalten vorzugsweise auch alle weiteren, für eine Behandlung notwendigen Pumpkanäle, sowie die Druckkammern für die Drucksensorik (DE 198 56 744). Es lässt sich auf einfache Weise in einem einzigen Arbeitsvorgang kostengünstig herstellen.

[0027] Da das Disposable nun auch sämtliche Komponenten der Bilanzierungsvorrichtung umfasst und einfacher Bestandteil eines umfassenderen Schlauchsystems z. B. zur extrakorporalen Blutbehandlung sein kann, ergibt sich so eine sinnvolle Erweiterung bestehender Systeme, wenn in einer Therapie eine Bilanzierung von Flüssigkeiten erforderlich wird.

[0028] Nachfolgend wird unter Bezugnahme auf die Zeichnungen eine Ausführungsform des Bilanzierdisposables erläutert. Dabei zeigen:

[0029] Fig. 1 das schematische Prinzip der Bilanzierung anhand von insgesamt 10 Pumpen

[0030] Fig. 2 und 3 ein medizinisches Behandlungsvorgehen, den Therapeutischen Plasmaaustausch, unter Anwendung des erfindungsgemäßen Bilanzierungsverfahrens.

[0031] In Fig. 1 wird das Flussschema der Bilanzierung in beiden Phasen dargestellt, die zyklisch in zeitlicher Abfolge wechseln. Die beiden zu bilanzierenden Flüssigkeitsströme bzw. Pumpkanäle A und B werden durch zwei separate, synchron laufende zentrale Pumpen 1, 2 (Bilanzierpumpen) angetrieben. Die Eingangs- und Ausgangspumpen sind mit 3 bezeichnet, sie umfassen vier Eingangs- und vier Ausgangspumpen. Hierbei laufen die beiden zentralen Pumpen 1, 2 mit konstanter Förderrate durch, während jeweils eine von zwei Eingangs- und eine von zwei Ausgangspumpen ihre

Zuordnung zu einem Pumpkanal A, B definiert und dabei über Drucksensoren in der Förderrate geregelt die Druckverhältnisse der zentralen Pumpen 1, 2 konstant halten. So ist in beiden Phasen gewährleistet, dass der Flüssigkeitsstrom der Gesamtanordnung in beiden Phasen den gleichen Eingang mit dem dazugehörigen Ausgang verbindet, jedoch die zentralen Pumpen 1, 2 ihre Kanalzuordnung tauschen, ohne dass sich ihre individuellen Pumpbedingungen ändern. Dadurch werden Abweichungen der beiden Pumpenflussraten gegeneinander kompensiert und ein kontinuierlicher Gesamtfluss mit einer ausgeglichenen Volumenbilanz in der Therapie ermöglicht.

[0032] Fig. 2 und 3 zeigen ein medizinisches Behandlungsverfahren, den Therapeutischen Plasmaaustausch, in dem das beschriebene Bilanzierverfahren angewandt wird. Hierbei zeigt Fig. 3 das Flussschema mit allen Pumpen, P1 ... P18, und Sensoren, S1 ... S18, dem Blutseparator, der aus dem Patientenblut kontinuierlich ein Filtrat gewinnt, das durch ein Substitutat bilanziert ersetzt wird, und allen hierzu notwendigen Flüssigkeitsbeuteln. In Fig. 2 wird das konkrete Kassettenlayout der für dieses Schema entwickelten kreuzungsfreien Pumpenkassette dargestellt. Die Pumpennummern entsprechen in beiden Darstellungen der räumlichen Anordnung in dieser Kassettenlösung. Hierbei bilden die Pumpen P1 ... P10 das Bilanziermodul. Durch die räumliche Nähe der direkt nebeneinander angeordneten Pumpen in der Kassette ist das Gesamtvolumen des Bilanziermoduls minimal. Die Anwendung bezieht sich speziell auf die Schlauchkassettenlösung nach DE 198 56 744. Dort werden zwei Anwendungsbeispiele beschrieben, die Adsorbentechnologien zur Blutreinigung verwenden. Diese dort beschriebenen Adsorber sind durch ein definiertes Füllvolumen gekennzeichnet, sind also volumenstarre Gebilde, die keine Bilanzierung von Ein- und Ausgangsflüssen erfordern. Durch das nun vorgestellte Bilanzierverfahren wird die Anwendungsbreite des o. g. Patents wesentlich erweitert, es sind nun alle Austausch- und Dialyseverfahren ohne weitere gerätetechnische Bilanziervorrichtungen in bilanzierter Form anwendbar.

[0033] Alle Pumpen werden durch je eine Kassettenpumpe repräsentiert. Die erreichten Genauigkeiten der Bilanzierung liegen auch bei stark wechselnden Bedingungen im Mittel bei 0,1% des geförderten Gesamtvolumens der Therapie. Zur Regelung der Eingangs- und Ausgangsdrücke an den beiden eigentlichen flussbestimmenden Bilanzpumpen werden die in der Kassette vorgegebenen Drucksensoren S2, S3, S5 und S6 benutzt. Die Genauigkeit dieser Sensoren ist ausreichend, da sie nur dazu benutzt werden einen definierten Druckzustand konstant zu halten; Nichtlinearitäten und Driften werden vom beschriebenen Bilanzierverfahren prinzipiell kompensiert.

[0034] Die vier Eingangspumpen der Bilanziervorrichtung nach Fig. 1 sind in der Reihenfolge von links nach rechts im Flußplan nach Fig. 2 durch die Kassettenpumpen P4, P5, P2, P1 repräsentiert, die mittleren flussbestimmenden Bilanzpumpen durch P3 und P6, die vier unteren Ausgangspumpen durch P10, P9, P8 und P7.

[0035] Die Pumpen P11, P12 und P13 ermöglichen die Auswahl oder Mischung aus drei verschiedenen Substitutatlösungen beim Plasmaaustausch, P16 dient der Antikoagulation des extrakorporalen Blutvolumens mittels ACD-A, die Pumpen P14 und P17 befördern das Blut des Patienten zum Plasmaseparator und wieder zurück, P15 und P18 ermöglichen den zyklischen sogenannten Single-Needle-Betrieb mit nur einer Kanüle unter Nutzung der beiden integrierten SN-Kammern der Kassette.

1. Verfahren zur bilanzierten Förderung zweier Flüssigkeitsmengen mittels einer Gesamtanordnung mit zwei Ein- und Ausgängen, wobei in jedem der beiden Flüssigkeitskanäle (A, B) eine flussbestimmende Bilanzierpumpe (1, 2) angeordnet und derart wechselseitig gesteuert sind, dass die Bilanzierpumpen (1, 2) entweder den Fluss in dem einen oder anderen Kanal bestimmen und zyklisch entweder von dem einen oder anderen Eingang der Gesamtanordnung wahlweise zu dem einen oder anderen Ausgang der Gesamtanordnung fördern, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wechselseitige Steuerung durch jeweils zwei an jedem Eingang und jedem Ausgang dieser beiden Bilanzierpumpen (1, 2) druckgeregelter Pumpen (3) vorgenommen wird, wobei die geregelten Pumpen (3) hierbei die Eingangs- und Ausgangsdrücke der Bilanzierpumpen (1, 2) konstant halten.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die schematische zyklische Umschaltung der Kanalzuordnungen in einem Raster zeitgleicher Intervalle.
3. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Spiegelung aller zuvor aufsummierter Bilanzfehler und damit deren zeitliche Kompensation, indem jede einzelne Kanalumschaltung im festen Zeitraster so ausgeführt wird, dass die Kanalzuordnungen aller zeitlich davor liegenden Umschaltungen nun noch einmal in gleicher Reihenfolge, nur jeweils mit vertauschten Kanälen, ausgeführt werden.
4. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 mit jeweils einer in jedem der beiden Flüssigkeitskanäle (A, B) angeordneten flussbestimmenden Bilanzierpumpe (1, 2), die derart gesteuert sind, dass die flussbestimmenden Bilanzierpumpen (1, 2) umschaltbar den Fluss in dem einen oder anderen Kanal bestimmen und zyklisch entweder von dem einen oder anderen Eingang der Gesamtanordnung wahlweise zu dem einen oder anderen Ausgang der Gesamtanordnung führen, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur wechselseitigen Steuerung jeweils zwei an jedem Eingang und jedem Ausgang dieser beiden Bilanzierpumpen (1, 2) druckgeregelter Pumpen (3) angeordnet sind, wobei die Pumpen (3) hierbei die Eingangs- und Ausgangsdrücke der Bilanzierpumpen (1, 2) konstant halten.
5. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pump-, Verbindungs- und Umschaltkanäle der Flüssigkeitskanäle (A, B) als flexibles Schlauchsystem ausgeführt und als Bilanzierpumpen (1, 2) Rollenpumpen vorgesehen sind.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

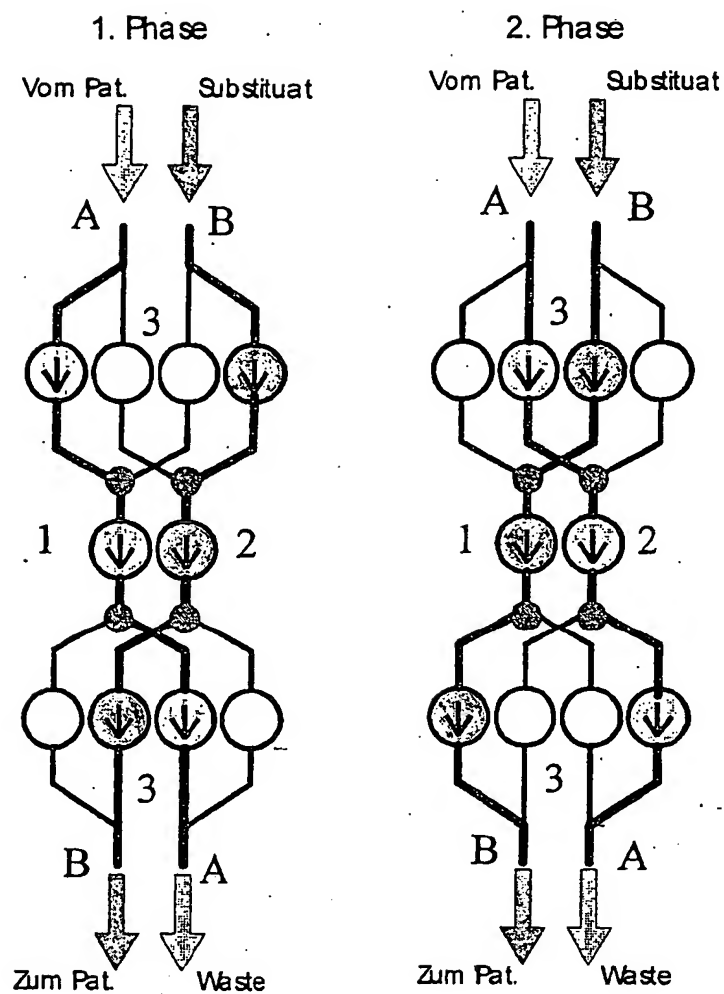


Fig. 1

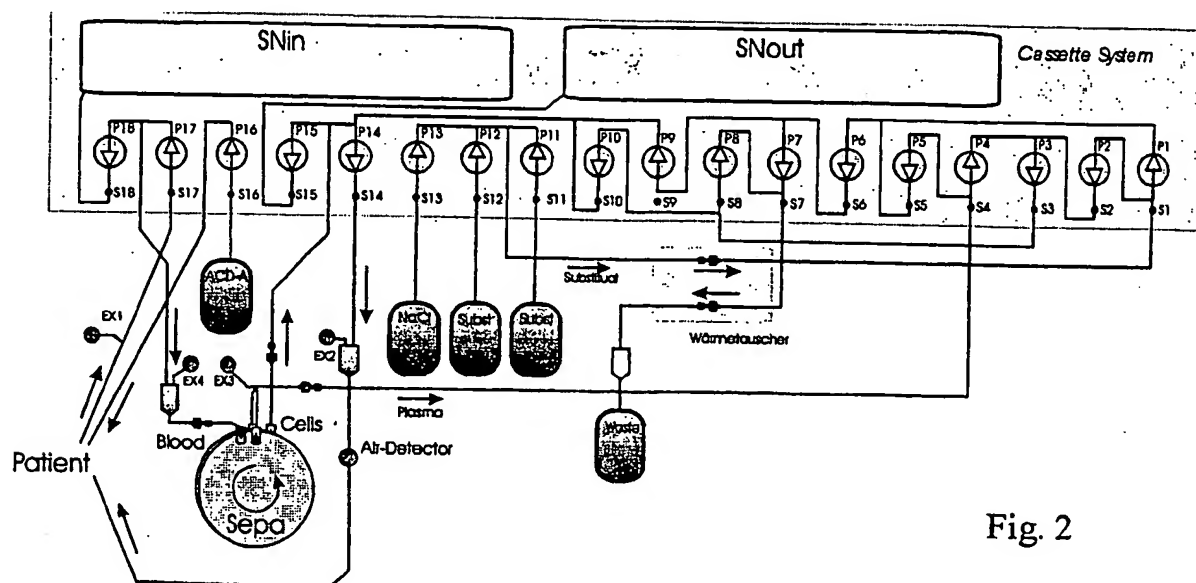


Fig. 2

BEST AVAILABLE COPY

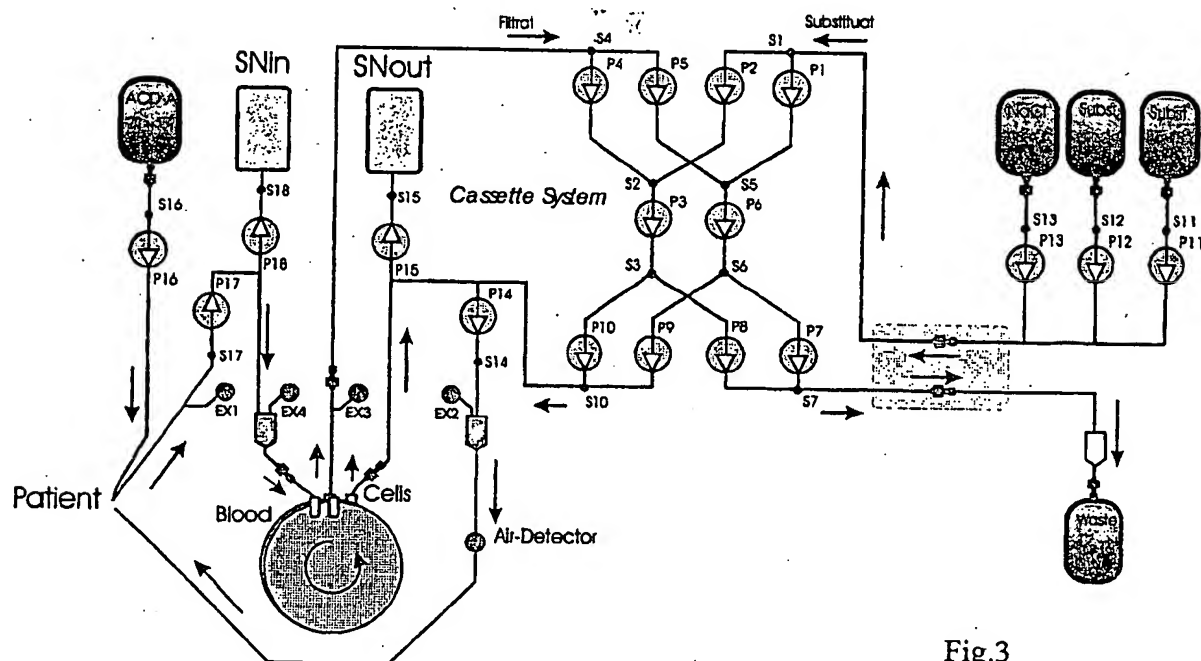


Fig.3